

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

974

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul MEYER

Né le 13 avril 1928, à Colmar (Haut-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 13 novembre 1957

LE ROLE DE L'HISTAMINE DANS LES ÉTATS ALLERGIQUES

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul MEYER

Né le 13 avril 1928, à Colmar (Haut-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 13 novembre 1957

LE RÔLE DE L'HISTAMINE DANS LES ÉTATS ALLERGIQUES

Président : M. DE GENNES, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551528_0074

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Beaujon	SICARD (A.)
Cochin	QUÉNI (J.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
Salpêtrière	MÉNÉGAUX (G.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	FÈVRE (M.)
Clinique gynécologique	MONOD (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux	CHEVALLIER (P.)
Bichat	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Broussais	DI GENNES (L.)
Cochin	MOREAU (R.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Baudelocque	VARANGOT (J.)
Port-Royal	LANTUÉJOIL (P.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique	AUBIN (A.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	HEUYER (C.)
Clinique psychiatrique infantile	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	COSTE (F.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique	SÈNEQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale	

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie . . .	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie . . .	{ LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique . . .	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSET (F.) GUYGOU (Ch.)	Obstétrique . . .	{ MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Bactériologie . . .	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophthalmologie . . .	{ BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie . . .	{ JUDET (R.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)	Oto-rhino- laryngologie . . .	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- Syphiligraphie . . .	DUPERRAT (F.)	Parasitologie . . .	{ BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.) ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)	Pathologie chirurgicale . . .	{ LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Histologie	{ COUJARD (R.) N... N...		
Hydrologie . . .	CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses . . .	BASTIN (R.)		
Médecine légale . . .	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie . . .	DAVID (M.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)	Pharmacologie . .	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)		
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	MACREZ (Cl.)		
	MILLIEZ (P.)	Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
	PÉQUIGNOT (H.)		
	PERRAULT (M.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	RAMBERT (P.)		
	ROYER (P.)	Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	THIEFFRY (St.)		CHAPUT (Mme A.)
Pédiatrie	TURIAF (J.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	WOLFROMM (R.)		
	N...	Urologie	KUSS (R.)
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
	KOURILSKY (R.)	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
	MARCHAL (G.)		
Clinique neurologique . .	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires } Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES TRES CHERS PARENTS

*Sans eux, cette thèse n'eût jamais
été faite.
Je leur dois tout.*

A MA GRAND-MERE

Avec toute mon affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

*avec une mention toute particulière
à mon cher ami*

MICHEL MOULIN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital Broussais

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BARTHELME

Médecin-Chef du Service de Médecine
de l'Hôpital Pasteur à Colmar

*En reconnaissance du savoir qu'il
m'a inculqué.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JODKUN

Avec toute ma sympathie.

AVANT-PROPOS

L'action de l'histamine ne se traduit pas toujours dans les manifestations allergiques chez l'homme par les réactions classiques que, dans ce travail, nous rappellerons d'abord.

Son mécanisme et ses conséquences offrent des aspects particuliers à chaque sujet, d'une part. Elles se présentent, d'autre part, avec quelques manifestations surajoutées dans certains états pathologiques ou physiologiques, comme c'est le cas, par exemple, pour la grossesse.

Il est impossible, pratiquement, d'étudier le rôle de l'histamine sans lui rapprocher celui de l'histaminase. Pour faciliter la description, nous désignerons la première par : Hi; la seconde par : Hase.

CHAPITRE I

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'HISTAMINE

Les travaux sur l'action de l'Hi se sont succédés, très nombreux, depuis les recherches initiales de DALE et LAIDLAND, en 1910.

Cette action a pour domaine les fibres lisses, les sécrétions, le sang.

D'une façon générale, l'Hi fait contracter les fibres lisses, mais dans des conditions et avec une intensité variables selon l'organe et l'espèce animale en cause.

L'Hi est hypotensive chez les carnivores et hypertensive chez les herbivores. Ce phénomène constitue « le paradoxe de l'Hi ».

Chez les carnivores, la décharge histaminique est importante pour des doses de 0,5 à 0,4 microgramme par kilo.

Chez le chat, animal particulièrement sensible à l'Hi, cette expérience est de résultat constant, alors que chez le lapin l'hypertension s'observe.

La chute de tension observée chez les carnivores est attribuée à ce fait que l'Hi dilate les capillaires, alors qu'elle contracte veines et artérioles, ce qui entrave le retour du sang au cœur, comme s'il s'agissait d'une « saignée interne ». En même temps l'Hi agit sur l'équilibre hydrostatique, accroissant ainsi la perméabilité des capillaires, d'où fuite plasmatique vers le tissu lacunaire et hémococoncentration.

L'Hi fait se contracter les organes à muscles lisses isolés : utérus, estomac, intestin, plus spécialement.

La contraction de l'iléon du cobaye, la contraction utérine du cobaye vierge, ont été choisies parce que particulièrement nettes, comme tests biologiques de l'Hi.

L'Hi contracte intensément les muscles bronchiques, sans doute par l'intermédiaire d'un relais para-sympathique, car l'Hi n'a aucune action sur la fibre bronchique isolée.

L'Hi a une action excito-sécrétoire sur les glandes en général. C'est ainsi qu'elle déclenche une hypersécrétion des glandes lacrymales, salivaires, gastriques, biliaires, pancréatiques, intestinales. Par contre, elle est sans action sur les sécrétions lactée et sudorale.

Sur la médullo-surrénale, l'Hi provoque une sécrétion d'adrénaline. Sur le sang, elle entraîne des modifications du taux des éléments figurés et des constantes biochimiques. L'injection d'Hi provoque également une leucopénie, portant principalement sur les polynucléaires. On constate en même temps une augmentation, souvent très importante, des plaquettes, à ce point que certaines embolies plaquettaires ont pu être attribuées à des accidents histaminiques.

La coagulabilité du sang est également perturbée; on note, au cours du choc histaminique, une légère augmentation du temps de saignement et un temps de coagulation diminué.

Enfin, l'administration d'Hi entraîne, en général : hyperglycémie, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypoprotéidémie.

LE ROLE DE L'HISTAMINE DANS LES ETATS ALLERGIQUES

Dès 1910, DALE et LAIDLAW ont signalé l'analogie des troubles observés au cours de l'intoxication histaminique et au cours du choc anaphylactique, en même temps que se produit une libération d'Hi dans les humeurs. Puis BOVET et STAUB (1937) découvrirent des substances antagonistes de

l'Hi, susceptibles de protéger les animaux, aussi bien que l'homme, contre les manifestations anaphylactiques.

PARROT (*) a rapporté le cas d'accidents allergiques survenus chez des sujets prédisposés à la suite d'administration d'Hi, à des doses supportées sans incidents par les sujets sains. D'autre part, au cours de diverses manifestations anaphylactiques, il a constaté une augmentation de l'Hi du sang et des urines.

Malgré ces observations, l'accord n'est pas unanime sur l'assimilation du choc anaphylactique au choc histaminique, qui se manifeste par des signes moins nets que ceux que l'on constate, par exemple, dans le choc peptonique. Cette différence tient sans doute, selon PARROT, à ce que le choc s'effectue en deux étapes.

Mais certaines précisions ont été apportées au *II^e Congrès International d'Allergologie* qui s'est tenu en novembre 1955 à Rio-de-Janeiro, et parmi lesquelles on peut retenir les suivantes :

W. SCHAYER (U.S.A.) montre que l'Hi administrée par voie parentérale est éliminée presque tout entière sous forme conjuguée. Une des formes curieuses de conjugaison est la copulation avec le ribose sur l'azote nucléaire. On a trouvé également de l'Hi méthylée sur l'azote. La forme acétylée est presque exclusivement d'origine intestinale. L'Hi cellulaire provient de l'histidine. Les essais avec l'histidine radio-marquée avec ^{14}C sont formels. Confirmant les résultats de HALPERN, il trouve que la cortisone inhibe *in vivo* et *in vitro* le passage de l'histidine en Hi.

E.A. ZELLER (U.S.A.) expose les nouvelles recherches sur le mécanisme de destruction de l'Hi par la diaminoxidase. La découverte de certains inhibiteurs spécifiques a permis d'éclaircir certains aspects de ce problème encore obscur.

B.-N. HALPERN (France) expose la chimie de substances histamino-libératrices qui appartiennent à des groupes chimiques fort hétérogènes. L'Hi se trouve sous forme inactive à

(*) PARROT, *Thèse*, Paris, 1938.

l'intérieur des cellules, combinée à certains constituants situés près de la membrane cellulaire. Les substances histamino-libératrices (HL) la libèrent de ces attaches et la déversent dans le compartiment extra-cellulaire. Cette Hi libérée à l'échelon cellulaire peut provoquer une série de syndromes qui sont la réplique des manifestations cliniques humaines. Lorsque l'animal a subi un traitement histamino-déplétif, il ne restaure son taux d'Hi cellulaire qu'après dix ou quinze jours.

Un animal ayant subi un traitement histamino-déplétif devient résistant à l'anaphylaxie. Ces animaux deviennent également vulnérables aux agressions infectieuses. La cortisone inhibe la biogénèse de l'Hi libérable, probablement par action sur les enzymes cellulaires qui assurent la transformation de l'histidine en Hi labile. La DOCA exerce un effet contraire. Les actions des hormones permettent d'expliquer l'action anti-inflammatoire de la cortisone.

M. ROCHA E SILVA (Brésil) montre certaines divergences entre l'action de l'anaphylatoxine et celle des substances histamino-libératrices. Il est possible d'obtenir la réaction de Schulz-Dale à l'anaphylatoxine même lorsque l'animal est devenu insensible. L'action histamino-libératrice de la trypsine peut être neutralisée par l'inhibiteur spécifique extrait du soja, alors que celle provoquée par la réaction antigène anticorps résiste à ce ferment.

Pour BRAM ROSE (Canada), l'Hi constitue, certes, le médiateur responsable de la plupart des symptômes de l'anaphylaxie expérimentale; son rôle dans l'allergie clinique n'a été prouvé avec certitude que dans des formes d'allergie toutes particulières, telle que l'allergie au froid. Dans d'autres cas, il a été impossible de surprendre une corrélation entre symptômes et histaminémie. Un argument de valeur a été apporté récemment par la démonstration de libération *in vitro*, par les tissus sensibilisés au ragweed de l'Hi, lors de l'addition de l'antigène spécifique. L'auteur discute ces phénomènes à la lumière de l'action des anti-histaminiques et des hormones corticoïdes dans les états allergiques cliniques.

De tout ceci, on peut conclure que, si le mécanisme des manifestations allergiques dues à l'Hi n'est pas encore parfaitement précisé, la réalité de ces manifestations et leur fréquence relative ne sont pas contestables.

* *

D'autre part, des intoxications histaminiques collectives récemment publiées confirment la réalité des conceptions qui précèdent.

Tel est le cas du thon. Déjà, en 1946, LEGROUX et LEVADITI avaient publié une étude à l'occasion de quelques accidents observés par l'ingestion de ces poissons. Mais cette fois, c'est sur un lot de 500 sujets intoxiqués dans les mêmes conditions au cours de l'été 1955 que J. BOYER et DEPIERRE ont repris la question, en pratiquant, d'abord sur une large échelle, le dosage de l'Hi dans diverses parties de la chair du thon, et dans les diverses variétés de ce groupe : thons blancs de l'Atlantique, thons rouges de la Méditerranée, qui, les uns et les autres, ont été rendus responsables d'accidents collectifs du même ordre. D'autres thonidés tels que la bonite à ventre rayé (Batavia), et des animaux tels que tétrodons, langoustes, crevettes, coquillages, ont déterminé des accidents comparables.

L'intoxication massive qui fait l'objet de l'étude de BOYER et DEPIERRE a eu lieu le 31 août et le 1^{er} septembre 1955, en période de très forte chaleur. Quatre tonnes de thon provenant d'un petit port de la Méditerranée mal équipé pour cette pêche, étaient arrivées à Paris le 30 août, par camion frigorifique. Ces poissons, à l'arrivée, n'avaient pas paru suspects. Mais, lors du découpage, certains d'entre eux n'étaient pas nets. Deux tonnes de ce lot furent vendues à des particuliers, et une tonne à des gérants de cantines. C'est dans celles-ci que des accidents furent immédiatement signalés, à temps pour que l'on puisse procéder à la saisie de la quatrième tonne restante.

L'intoxication ne frappa pas tous les consommateurs, et la proportion de malades fut variable selon les cas. Dans une cantine, 400 malades sur 2.500 consommateurs; dans une autre, 29 sur 145; dans les autres : 21 sur 736, 40 sur 400. Au total 500 sur 4.000, soit un consommateur sur huit. L'intensité des troubles fut variable pour des sujets d'âge et d'activité pourtant assez homogènes. La durée de la cuisson ne semble pas avoir donné de différences, personne n'a constaté un goût anormal et les portions ont été mangées dans leur totalité.

Si les deux tonnes consommées par des particuliers n'ont donné lieu à aucune déclaration, cela s'explique du fait qu'en présence de cas isolés d'intoxications dont les symptômes sont assez différents de ceux des toxi-infections alimentaires qu'on a l'habitude de rencontrer, ni les malades ni les médecins ne les ont attribuées au thon. Tandis que l'intoxication collective, dans les cantines, de consommateurs du même menu, ont établi d'emblée le rapport de cause à effet.

Les symptômes ont consisté en des troubles vaso-moteurs très précoces : une demi-heure après l'ingestion, parfois un quart d'heure. Exceptionnellement une heure.

Ces symptômes s'apparentent à ceux de la crise nitritoïde : malaises, céphalée vive, étourdissements, palpitations, lipothymie. Et surtout : vaso-dilatation importante de la face et du cou. La peau du visage devient rouge ou violacée, avec sensation de chaleur intense et conjonctives injectées. Parfois cette vaso-dilatation s'étend aux bras et au thorax.

Chez un quart environ des sujets on observa, dans les heures suivantes, une éruption en carte de géographie au tronc et aux membres, rappelant l'aspect d'une urticaire géante, tantôt avec prurit, tantôt sans démangeaisons. L'œdème est l'exception.

On note de façon presque constante une tachycardie à 100 ou 120, et de l'hypotension.

Tous ces troubles disparaissent généralement en vingt-quatre heures, mais ils ne sont calmés ni par l'aspirine ni par l'adrénaline. Il semble que, par contre, l'ingestion d'anti-

histaminiques apporte un soulagement rapide, par exemple deux comprimés de prométhazine, à renouveler deux heures plus tard si besoin.

On a noté des troubles digestifs chez certains malades ayant présenté des troubles congestifs de la face une heure ou deux après le repas toxique : douleurs épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée, se prolongeant pendant vingt-quatre heures.

Chez un tiers des malades on n'a constaté ni troubles vaso-dilatateurs, ni troubles digestifs sérieux.

La plupart des malades ont pu regagner leur domicile le soir même.

Le fait que l'intoxication n'a atteint qu'une minorité des consommateurs peut être attribué à deux raisons : les susceptibilités individuelles et la différence des doses d'Hi constatées d'un poisson à l'autre.

En raison de la grande résistance de l'Hi à la chaleur, ces intoxications sont possibles à la suite d'ingestion de thon de conserve.

M. WEILL-HALLE en a constaté un cas pendant l'occupation, bien que le goût du thon ait semblé normal.

Le laboratoire a confirmé la toxicité des poissons incriminés. TRUFFERT a procédé comme suit :

On prélève sur le cobaye, sacrifié par section des carotides, un fragment de la partie terminale de l'intestin grêle (5 cm environ); on le plonge dans du tyrode non glucosé contenant 500 γ par litre d'atropine, maintenu à la température de 38° C et oxygéné continuellement par barbotage d'air. On détermine la hauteur de contractions témoins avec une solution de dichlorhydrate d'Hi fraîchement préparée. On lave après chaque addition d'Hi et chaque opération est réalisée dans des conditions bien déterminées : la température, le temps de contact de la substance avec l'intestin, le temps de lavage, le temps séparant chaque addition, seront maintenus constants dans la suite de l'essai.

Quand les contractions obtenues sont stabilisées, on alterne les additions d'Hi avec celles d'extraits de thon, de

manière à déterminer par interpolation l'équivalence en Hi de l'extrait. A la fin de l'expérience, on s'assure que le chlorhydrate de mépyramine (25 à 50 γ par litre), anti-histaminique très spécifique, réduit dans les mêmes proportions les réponses de l'intestin à l'Hi et à l'extrait.

On a utilisé, soit une simple suspension de thon dans l'eau physiologique, soit un extrait alcoolique, soit dans certains cas, un extrait purifié suivant la méthode de Code.

Neuf prélèvements de thon provenant des différentes cantines ont été examinés. Un seul de ces échantillons contenait un équivalent d'Hi que l'on peut considérer comme normal, c'est-à-dire 0,028 g par kilogramme. Deux autres renfermaient respectivement 0,08 à 0,1 g par kilogramme, soit des concentrations supérieures à la normale, mais non toxiques. Un quatrième échantillon avait une concentration de 0,69 g par kilogramme susceptible d'entraîner des troubles modérés. Les cinq autres contenaient de 1,8 à 4 g par kilogramme, c'est-à-dire des quantités capables de provoquer des accidents majeurs.

Trois autres essais ont été réalisés sur un thon congelé provenant du lot saisi : les deux premiers portaient sur des prélèvements faits au niveau de la portion moyenne de l'animal (près de l'intestin et en avant de la deuxième nageoire dorsale) et le troisième sur la région caudale (en arrière de la nageoire anale).

Pour la partie moyenne un équivalent d'Hi de 1,6 g par kilogramme a été trouvé, aussi bien au niveau de la portion rouge périvertébrale que dans la portion plus pâle périphérique. Par contre, dans la partie du poisson prélevée en arrière de la nageoire anale, le taux d'Hi, bien qu'encore anormalement élevé (0,250 g/kg), était très nettement inférieur à celui trouvé dans la portion prélevée en amont.

Avant de rechercher la cause de quantités élevées de substances histaminiques, il convient de signaler les résultats des examens bactériologiques. Certains échantillons renfermaient de très nombreux germes visibles à l'examen direct. D'autres étaient beaucoup moins souillés. Des germes très variés ont

été observés, les uns aérobies, les autres anaérobies. La culture a montré la présence de staphylocoques dorés non pathogènes (Chapman +, coagulase négative), de staphylocoques blancs, de cocci divers, de bacilles variés, de sarcines citrines et de quelques anaérobies.

L'origine de l'Hi dans la chair du thon serait due, selon LEGROUX, à la formation de l'Hi par décarboxylation de l'histidine, cet acide aminé étant un constituant très important des protéines musculaires (2,4 %) et de l'hémoglobine (8 %), chez le thon. Il s'agit sans doute d'un phénomène enzymatique non microbien, secondaire à la présence dans les muscles de ferments d'origine digestive. D'où la présence, souvent constatée, d'Hi dans les parties voisines de la cavité abdominale de l'animal.

Il peut aussi s'agir d'une fermentation microbienne, puisque LEGROUX a montré que la transformation de l'histidine en Hi peut être réalisée par plusieurs microbes et en particulier par *Bacterium coli*.

Et cela même à des températures faibles de l'ordre de 30° C. Dix grammes de poisson, selon LEGROUX, peuvent renfermer 35 mg d'Hi, c'est-à-dire une quantité du même ordre de grandeur que celle que l'on a trouvée dans les échantillons ayant provoqué les intoxications histaminiques ci-dessus décrites.

De ces observations on a pu établir quelques règles de prophylaxie. On sait que le thon est un poisson très vigoureux, à chair ferme, pêché souvent fort loin, sur des bateaux spécialement organisés. Cet animal qui, sorti de l'eau, se débat furieusement, est assommé, puis saigné. On retire alors les viscères et plus spécialement l'intestin qui contient de nombreux micro-organismes. Il suffit que l'éviscération soit incomplète, cas évidemment fréquent au cours de cette manipulation rapide et même brutale, pour que des résidus intestinaux porteurs de germes restent dans la cavité abdominale. De même pour ce qui concerne les branchies. Enfin, la saignée peut être, elle aussi, incomplète et l'histidine se trouve en forte proportion dans l'hémoglobine.

C'est pour ces raisons que l'Office des Pêches a recommandé des saignées soigneusement faites et que la préparation du thon soit faite sur le bateau. Puis de placer aussitôt les poissons dans des chambres frigorifiques et, à l'arrivée au port, de les maintenir au froid jusqu'à la vente au détail. Les risques d'intoxication sont ainsi réduits au minimum.

On tend actuellement à obliger tous les pêcheurs vendeurs de thon à aménager leurs bateaux en conséquence.

C'est sur le bateau, en effet, que le poisson doit être préparé, car le contrôle de ces animaux aux Halles est illusoire, les thons toxiques ne présentant ni odeur spéciale ni altérations macroscopiquement apparentes. De plus, quelques thons seulement, dans un lot important, peuvent être avariés.

Une analyse n'est pratiquement pas réalisable, car ses résultats demandent un certain délai; elle ne s'applique qu'à des cas particuliers, dans l'état actuel de notre organisation. Il est d'ailleurs aléatoire d'espérer que cette analyse porterait justement sur un poisson appartenant à la minorité des animaux avariés. L'analyse peut être réalisée pour les thons destinés à la conserve, elle n'est pratiquement pas généralisable pour les animaux consommés frais.

Quoi qu'il en soit, depuis que les précautions ci-dessus décrites ont été observées, les accidents toxi-infectieux à la consommation du poisson sont devenus très rares.

CHAPITRE II

LES PROPRIETES DE L'HISTAMINASE

C'est en 1925 qu'EUSTIS montra qu'une solution d'Hi peut perdre son activité quand on la met en présence d'extrait de foie de vautour, oiseau très répandu dans le Sud des Etats-Unis. Ce facteur d'inactivation disparaissant par le chauffage à l'ébullition, EUSTIS en conclut qu'il s'agissait vraisemblablement d'un facteur de nature enzymatique.

En 1929, DE BEST et MAC HENRY confirmèrent cette opinion et proposèrent pour cette enzyme le nom d'histaminase (Hase).

Celle-ci est très répandue dans le règne végétal, depuis les bactéries jusqu'aux végétaux supérieurs tels que la belladone, et, dans le règne animal : reptiles, oiseaux, mammifères. Mais sa répartition varie avec chaque espèce et, dans chaque espèce, avec chaque organe.

Les plus fortes localisations sont le rein, le foie, les poumons, et surtout la muqueuse intestinale, le placenta, les glandes mammaires, la prostate, le sperme.

L'Hase agit sur Hi par une désamination oxydative, d'où résulte une production d'aldéhyde et d'eau oxygénée, que la catalase décompose dans un deuxième temps.

Des réactions biologiques comparables aux siennes permettent d'assimiler l'Hase à la diaminoxidase.

Elle se comporte comme une protéine de poids moléculaire assez élevé. En effet, la digestion pepsique ou tryptique supprime toute activité.

La dialyse, même prolongée, respecte le pouvoir diastatique.

L'Hase est complètement inhibée par le cyanure de potassium, ce qui fait prévoir la présence d'un métal lourd dans la constitution de cette enzyme.

L'activité enzymique s'arrête au contact d'une atmosphère contenant 40 % d'oxyde carbonique, ce qui l'assimile à l'hémine.

Il semble d'ailleurs que d'autres groupes chimiques (amines, diamines) ou biologiques (antibiotiques), aient sur l'Hase une action inhibitrice plus ou moins marquée, et des recherches sur ce point sont actuellement en cours.

* *

Il est possible d'apprécier l'activité de l'Hase sanguine en suivant, pour des doses déterminées, son inactivation progressive en fonction du temps, et de la suivre par des titrages biologiques. Mais ce titrage est assez difficile à réaliser.

On arrive à des résultats comparables par une méthode volumétrique proposée par KAPPELLER-ADLER (1951).

Enfin, VALETTE et COHEN (1952) ont mis au point une méthode histochimique permettant de localiser l'Hase dans les tissus, en traitant des coupes histologiques congelées par le bisulfite de sodium et en les trempant dans une solution à 5 % de dichlorhydrate d'Hase à pH = 7,2. On voit alors apparaître des localisations lilas foncé qui contrastent avec la coloration rose cyclamen du cytoplasme.

* *

L'histamidine du sang possède un pouvoir inactivateur pour l'Hi.

De nombreux travaux ont précisé la répartition de l'Hase chez un nombre important d'animaux.

Mais il est souvent difficile d'en tirer des conclusions, du fait que les méthodes employées sont très différentes selon les auteurs et selon les pays.

Chez le cobaye, le chiffre moyen est de l'ordre de 0,15 microgramme par cm^3 pour un temps d'incubation de 30 mn, et 0,3 chez le lapin. Par contre, le sang du chat et du cheval ne présente aucune activité histaminique.

AHLMACK pense que les contradictions dans les résultats obtenus sont dues au fait que l'on n'a pas tenu compte du sexe ou de la gravidité. Il conseille d'opérer sur des mâles ou sur des femelles vierges.

Le sang des animaux est prélevé par ponction intra-cardiaque et recueilli sur solution de citrate de soude, puis le dosage est effectué sur le sang total. On se base, pour le dosage, sur la quantité d'Hi ajoutée à chaque échantillon de sang pour obtenir l'activité enzymatique recherchée.

C'est le cobaye qu'on choisit généralement pour l'expérimentation, car c'est chez lui que la teneur en Hase est la plus élevée. C'est chez le chien qu'elle est la plus faible.

La répartition de l'Hase dans le sang a fait l'objet de travaux importants. BARSOUM et GADDUM (1935) ont pu établir une relation entre les globules rouges et le plasma d'environ 10 contre 1 dans le sang du lapin, et de 20 contre 1 entre les globules rouges et le plasma. Les globules blancs sont, eux aussi, très riches en Hase, en particulier les granulocytes. Quand on la trouve dans le sérum, c'est sans doute parce qu'elle s'est libérée des globules au cours de la coagulation.

On ne la rencontre pas dans les plaquettes sanguines. Celles-ci, par contre, renferment de l'Hi.

Dans le sang de la femme en état de grossesse, c'est le sang total qui possède la plus grande propriété histaminolytique : 4,8 microgrammes par heure. On opère par centrifugation à 3.000 tours pendant 15 mn à l'aide du tube de Babcock, qui comporte, à sa partie moyenne, un étranglement, de telle sorte qu'à la fin de la centrifugation la couche d'éléments blancs est située au niveau de cet étranglement. En principe,

la couche leucocytaire se répartit en deux fractions superposées; les plaquettes occupant la partie supérieure.

A l'examen microscopique, on trouve toujours, en majorité, des globules blancs.

Les ressources dont dispose le Service Central de Transfusion et Réanimation ont, au cours de ces dernières années, considérablement amélioré les moyens de séparation des divers éléments sanguins et permis de réaliser des tapis leucocytaires d'une lecture plus facile.

C'est ainsi qu'on a pu préciser l'importante action histaminolytique des thrombocytes, même lorsque ces éléments ne sont présents qu'en faible quantité.

La constance et l'importance de la dégradation enzymatique font penser au rôle que sont susceptibles de jouer les plaquettes comme vecteurs de l'Hase sanguine dans l'organisme.

* *

La saignée a une action incontestable sur le pouvoir histaminasique du sang. On s'en rend compte en prélevant 2 à 3 cm³ de sang chez le chien chloralosé, dans différents territoires de son organisme. Puis on effectue une saignée importante par la voie fémorale, et, une demi-heure plus tard, on renouvelle les prélèvements dans les mêmes territoires, entre autres par ponction intra-cardiaque.

On note alors des différences importantes entre les échantillons prélevés avant et après la saignée. La différence est plus grande pour le sang veineux que pour le sang artériel, d'où l'on peut conclure que le premier est plus riche en Hase que le second. Cette différence, au total, se traduit par une augmentation appréciable de l'Hase après la saignée, accompagnant une augmentation sensible du taux des plaquettes dans le sang.

D'autre part, de nombreuses expériences concordent pour indiquer que la plupart des animaux sont capables de détruire *in vivo*, grâce à l'Hase que leur sang contient, des quantités assez importantes d'Hi.

CHAPITRE III

ETUDE COMPAREE DE L'HISTAMINE ET DE L'HISTAMINASE

Les conditions d'extraction d'Hi dans les milieux biologiques demandent à être soigneusement précisées, puisque, d'une part, l'Hi contracte avec les protéines des liaisons dont il faut la libérer; et d'autre part puisqu'il existe dans les organes des substances susceptibles d'exciter ou d'inhiber la musculature lisse, et pouvant par suite s'interférer avec l'Hi et provoquer des erreurs de dosage. D'où les contradictions que l'on rencontre trop souvent dans les publications, d'ailleurs peu nombreuses, faites sur cette question.

La choline, l'acétylcholine, la callicréine, exercent des actions très voisines de celles de l'Hi.

Par opposition, l'inhibition de la musculature lisse est réalisée par l'adénosine, l'adrénaline, l'histidine; toutes ces substances peuvent entraver l'action de Hi sur l'iléon du cobaye.

Pour extraire l'Hi du sang ou des milieux biologiques, la méthode la plus habituellement utilisée part de celle de BARSOU et GADDUM (1935), avec quelques modifications qui lui ont été apportées.

On procède comme suit :

Après précipitation des protéines par l'acide trichloracétique, on chauffe avec de l'acide chlorhydrique concentré. Ce

traitement laisse inaltérée l'Hi tout en détruisant les autres principes susceptibles de troubler le dosage. Le mélange est ensuite évaporé à sec en présence d'alcool, de manière à éliminer l'excès d'acides. Le résidu est alors repris par de l'eau distillée et amené à pH convenable (7,4).

La modification introduite par CODE consiste dans le remplacement de l'extraction alcoolique proposée par BARSOUM et GADDUM, par une extraction aqueuse. Nous allons exposer cette technique en détail :

Recueillir 5 cm³ de sang sur 8 cm³ d'acide trichloracétique à 10 %. Agiter.

Une heure après, filtrer sur Buchner, laver le précipité avec soin au moyen de quatre fois 2 cm³ d'acide trichloracétique à 10 %.

L'Hi passe dans le filtrat. Ajouter 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, et porter le tout à ébullition douce pendant une heure trente minutes, en complétant, au besoin, avec un peu d'eau distillée. Laisser réduire à la fin à 3 cm³ environ. A ces 3 cm³ ajouter 5 cm³ d'alcool ; le tout est mis dans une capsule et placé au bain-marie bouillant. Laisser évaporer à siccité et répéter cette opération trois fois. La plus grande partie de l'acide chlorhydrique restant est éliminée.

Le résidu est alors repris par 2 cm³ d'eau distillée, neutralisé avec quelques gouttes d'hydroxyde de sodium N/5. La neutralisation est obtenue en employant le bleu de bromothymol au début, et le bleu de thymol ensuite, en se servant comme témoin d'une goutte de tyrode additionnée d'une goutte de réactif.

La neutralisation obtenue, on complète au volume initial avec de l'eau distillée.

On sait que dans la méthode classique de déprotéinisation par l'acide trichloracétique, suivie d'un traitement par l'acide sulfurique ou chlorhydrique, l'élimination de ces deux acides exige beaucoup de temps et de grandes précautions. En effet, la déprotéinisation trichloracétique peut décarboxyler l'histidine contenue dans le sang et les tissus, et l'Hi ainsi formée introduit dans les dosages une erreur par excès.

AKERBOM (1941) estime que 10 mg d'histidine libre dans ces conditions 0,1 μ g d'Hi.

Un peu plus tard, HUGUES, SALVIN et WOOD (1951) constatent que le traitement trichloracétique des tissus tels que les muscles squelettiques, donne lieu à une très importante formation d'Hi, qui trouverait son origine dans la dégradation de la carnosine musculaire.

A côté de cette technique classique, chaque auteur a naturellement cherché des simplifications de détail, mais dans l'ensemble elle reste la base de la recherche et de l'identification de l'Hi. C'est celle qu'actuellement on utilise le plus souvent.

DOSAGE

L'Hi est une amine biologiquement très active, ce qui permet de la doser dans le sang et dans les tissus malgré les faibles quantités que l'organisme en contient.

Parmi les méthodes chimiques, la plus répandue est fondée sur la coloration rouge obtenue en copulant l'Hi avec le diazo-sulfanilate de sodium (réaction de Pauly).

Mais les méthodes chimiques de dosage ne peuvent être utilisées que dans les cas de fortes concentrations en solution pure. De plus, elles ne sont pas toutes spécifiques.

C'est pourquoi on leur préfère la méthode biologique. Celle-ci est fondée sur l'appréciation de l'effet pharmacologique produit par l'Hi sur différents organes, et plus spécialement sur la motilité intestinale *in vitro* (GUGENHEIM et LOFFLER).

La technique utilisée par HINDERBRO est la suivante; cet auteur la décrit ainsi :

« Nous avons travaillé sur des cobayes de 300 à 400 g soumis à un régime défini (avoine, son, choux, carottes, eau). Aussitôt l'animal sacrifié, nous faisons une laparotomie médiane et prélevons un fragment d'iléon de 10 cm environ, que nous débarrassons soigneusement des débris de mésentère et de son contenu par lavage à la seringue.

« Une portion de 1,5 cm d'organe est disposée dans une cuve de 10 cm³ de volume et maintenue en survie dans une solution de tyrode convenablement aérée et à la température de 35° C.

« La formule de la solution de tyrode que nous avons utilisée est la suivante :

— Chlorure de sodium	8 g
— Chlorure de potassium	0,2 g
— Chlorure de calcium crist.	0,2 g
— Chlorure de magnésium	0,1 g
— Glucose	1 g
— Bicarbonate de sodium	1 g
— Eau distillée (q. s. p.)	1.000 cm ³

« D'autre part, cette solution est additionnée d'une dose de 0,25 mg par litre, de sulfate d'atropine, pour neutraliser les effets éventuels de l'acétylcholine.

« A la température anormalement basse à laquelle nous avons travaillé, l'intestin présente peu de contractions spontanées et la sensibilité se trouve accrue.

« Le dispositif d'inscription est constitué par un myographe dont le style mesure environ 20 cm de longueur, le rapport des deux bras de levier étant de 20. La tension exercée sur l'organe est à peu près de 2 g.

« Une fois ce dispositif en place, nous attendons quinze minutes environ pour voir se réaliser la stabilisation du tonus.

« Tout d'abord, nous sensibilisons le fragment d'organe en ajoutant au bain 1 μ g d'Hi, que nous laissons agir pendant vingt secondes, au bout desquelles nous lavons à trois reprises avec de la solution de tyrode. »

La sensibilité atteinte est de l'ordre de 0,001 à 0,002 microgramme par cm³ de bain.

Il faut auparavant s'assurer que les effets produits par la dose témoin sont constants.

Le sexe de l'animal ne semble pas entraîner de différences.

Mais leur poids doit être de 300 à 400 g, pour que les résultats soient comparables.

Il est désirable que leur intestin soit vide au moment de l'expérience. Dans le cas contraire les animaux se sont montrés moins sensibles et ont survécu moins longtemps.

La détermination du taux de l'Hi dans un liquide biologique doit se faire dans tous les cas par comparaison avec une solution étalon de bichlorhydrate d'Hi à 0,2 microgramme par cm^3 de liquide tyrode. On inscrit tout d'abord une série de contractions correspondant à différentes doses de la solution étalon. On détermine ensuite, par tâtonnements, le volume de la solution à doser, qui donne une contraction située dans les limites de l'échelle des contractions obtenues en premier lieu.

On fait alors surgir de nouveau le volume de solution étalon, qui avait donné la contraction d'amplitude comparable à celle qu'avait fournie la solution à l'essai.

Pour exprimer la quantité de microgrammes d'Hi contenus dans 1 cm^3 d'une solution X, on procède par interpolation, connaissant d'une part la hauteur en millimètres des contractions fournies par une quantité connue de la solution X, d'autre part celle obtenue par une quantité connue de la solution étalon.

Quant à l'identification de Hi, elle est basée sur certaines réactions. Par exemple, l'Hi est stable, même à l'ébullition, en présence d'acide chlorhydrique concentré; l'atropine n'altère pas l'action pharmacologique de l'Hi. L'Hase inhibe parallèlement l'activité de l'extrait et celle d'une solution équivalente d'Hi.

CHAPITRE IV

LE CAS DE LA GROSSESSE

L'augmentation du pouvoir histaminique du sang de la femme en état de gestation a été observé dès 1938 par MARCOU. Ce pouvoir réside surtout dans le plasma, il est trois à quatre fois supérieur à celui de la femme non enceinte.

Le pouvoir enzymatique, selon AHLMARK (1944) est parfois de cent fois supérieur à la normale. Cette augmentation considérable commence à se manifester dès la septième semaine qui suit les dernières règles, et ne s'annule que deux semaines après l'accouchement. Entre le troisième et le quatrième mois de la grossesse, l'index histaminolytique est de 1 microgramme par cm^3 et par heure; au septième mois, il atteint 4,5 microgrammes; alors que le plasma de la femme non enceinte a une teneur moyenne de 0,005 microgramme par cm^3 et par heure.

On admet aujourd'hui que l'Hase sanguine au cours de la grossesse est d'origine placentaire. Pendant la grossesse, l'action histaminique du placenta est vingt fois supérieure à celle du sang, et cela pendant toute la durée de la grossesse.

Confirmant ces résultats, VANDENDRIESSCHE (1953) a montré que la courbe de croissance du pouvoir histaminasique sanguin suit celle de la croissance placentaire et sa pathologie souligne surtout une anomalie placentaire.

Dans un intéressant travail, SWANBERG (1950) étudie l'activité antihistaminique des diverses couches placentaires. On sait que le placenta est constitué de deux couches, une couche maternelle, dite déciduale, et une couche fœtale. Or, en faisant des dosages comparés d'Hase dans chacune de ces deux parties, l'auteur trouve un pouvoir enzymatique vingt fois plus élevé dans la déciduale que dans la phase fœtale.

D'autre part, le sang du cordon côté enfant a une teneur histaminolytique extrêmement basse, et la mort du fœtus n'entraîne pas de baisse du pouvoir histaminolytique.

A l'appui de ces faits expérimentaux, il est donc permis de penser que la source de l'Hase dans l'organisme de la femme enceinte, est située dans la déciduale.

De plus, SWANBERG étudie la teneur en Hase du placenta de différents genres de mammifères. Ses principaux résultats sont les suivants :

Le placenta du cheval ne contient pas d'Hase dans sa partie fœtale et ne possède pas de déciduale. Par contre, le placenta de cobaye, de lapin et surtout de rat possède une intense activité histaminasique qui atteint dans la déciduale de rat le taux le plus élevé que l'on connaisse : 8.100 microgrammes par gramme.

Quant au placenta de femme, le pouvoir enzymatique de la déciduale est de 950 microgrammes par gramme, chiffre déjà remarquable.

En consultant ces chiffres, il convient de faire une remarque d'ordre zoologique.

On sait que chez les mammifères placentaires, le placenta à la délivrance peut être accompagné ou non de déciduale; ces animaux peuvent ainsi être divisés en deux groupes :

1° Les *décidus*, chez lesquels le placenta comporte une déciduale; on y trouve les Primates, les Carnivores et les Rongeurs.

2° Les *indécidus*, chez lesquels le placenta ne comporte pas de déciduale; on y trouve en particulier les Ruminants et les Equidés.

* *

Dans le sang du cordon ombilical et dans le sang du nouveau-né, la destruction d'Hi tombe dès les premières heures de la naissance de 95 % (plasma maternel) à 33 % (plasma du nouveau-né).

On peut en conclure que c'est bien le placenta et non le fœtus qui est la source de l'Hase chez la femme en état de gestation.

Cette importante activité histaminolytique du sang de la femme enceinte comporte certainement une signification physiologique. Pour les uns, il s'agit d'un moyen supplémentaire de défense et de protection pendant l'agression que constitue tout accouchement. Si ce phénomène de l'augmentation de l'Hase pendant la grossesse n'est pas l'apanage de l'espèce humaine, il est nettement plus accusé que chez toutes les autres espèces animales, pour lesquelles il est généralement très discret.

* *

De ces phénomènes, on peut rapprocher les relations qui existent entre l'activité des surrénales et la possibilité, pour les tissus de l'organisme, d'inactiver l'Hi.

DALE et LAIDLAND ont montré que la surrénalectomie augmente la sensibilité, vis-à-vis de l'Hi, des animaux opérés. On hésite d'ailleurs à préciser, dans ces phénomènes, les rôles respectifs qui peuvent être attribués à la corticale et à la médullaire.

Enfin, l'activité histaminique dans le sang et dans les tissus est modifiée par l'administration d'hormones corticoïdes et de cortico-stimulines qui agissent en tant qu'agents « stressants ».

En résumé, on constate l'élévation du taux de l'Hase, sanguine et intestinale, chez les animaux surrénalectomisés, et le retour à la normale après l'injection d'hormones corticales.

Si le phénomène est démontré, son explication reste à préciser.

CHAPITRE V

ALLERGIE ET EOSINOPHILIE

On s'intéresse actuellement, à juste titre, à l'étude du rôle de l'Hi dans certains syndromes pathologiques, c'est-à-dire à préciser la signification que pourraient avoir les variations du système Hi - Hase, dans les maladies où l'Hi paraît jouer un rôle certain, sinon prépondérant.

C'est dans le domaine des maladies allergiques et dans l'éosinophilie que ces relations de cause à effet semblent les plus probables.

A. — HISTAMINE ET MALADIES ALLERGIQUES

Malgré les données expérimentales et cliniques que nous avons résumées plus haut, les rapports qui existent entre l'activité histaminolytique du sang et les manifestations allergiques nous sont au total assez mal connues, car ces manifestations surviennent dans les conditions les plus diverses, parfois même les plus contradictoires, et leur symptomatologie est, elle aussi, très variable.

Cependant, leur réalité est incontestable ; on en a la preuve, par exemple, dans la fréquence des cas d'hypersensibilité de la muqueuse bronchique, tout à fait comparable à celle de la crise d'asthme.

De plus, CERQUA a démontré que le taux de l'Hi du sang total demeure normal dans l'intervalle des crises d'asthme,

alors que pendant ces crises il s'élève (de 0,1 microgramme à 0,3). Il en est de même pour l'urticaire.

PARROT (1938) a réussi à déclencher des crises d'asthme par injection d'Hi à un asthmatique.

Par contre, dans ces mêmes cas, on n'a pas noté de modifications appréciables dans l'Hi du plasma.

Des recherches effectuées par HINDERBRO dans le service de M. TURIAF à l'Hôpital Cochin aboutissent aux mêmes conclusions.

L'Hase suit, pendant ces expériences, une courbe correspondant à celle de l'Hi. Le taux de l'Hase se relève graduellement à la période de rémission.

Hi et Hase varient en sens inverse, comme le faisaient prévoir les résultats expérimentaux que nous avons résumés plus haut.

* *

J. LECOMTE (de Liège) a récemment insisté sur les trois ordres de faits qui, selon lui, permettent d'affirmer que l'Hi, libérée à partir des tissus sensibilisés, joue un rôle important dans le déterminisme de certaines maladies allergiques de l'homme.

1° L'Hi a été mise directement en évidence, sous forme active :

- a) dans la lymphe qui s'écoule des lésions allergiques cutanées de type immédiat.
- b) dans le liquide où survit le tissu broncho-pulmonaire prélevé chez des asthmatiques, dès que l'antigène spécifique est ajouté au milieu.
- c) dans le plasma des patients sensibilisés, lorsque « *in vitro* » l'antigène correspondant vient au contact des leucocytes.
- d) dans le sang circulant lors de l'installation de certaines crises d'urticaire, de la maladie du sérum; du choc anaphylactique.

2° Les substances qui neutralisent certains effets de l'Hi font disparaître quelques manifestations d'origine allergique telles que : plaques urticariennes, œdèmes angio-névrotiques, collapsus cardio-vasculaire; crises de dyspnée asthmatiforme de faible intensité.

3° Une *analogie* que l'on observe, dans l'étude synthétique et analytique de symptômes provoqués, chez l'homme, par la libération de l'Hi endogène, avec les manifestations pathologiques d'origine allergique. Or cette libération de l'Hi endogène est réalisée à volonté par l'administration d'une butylamine substituée.

B. — L'EOSINOPHILIE

L'interprétation de l'existence d'une éosinophilie dans les maladies allergiques prête encore à discussions. Aussi, certains auteurs comme HINDERBRO ont-ils estimé devoir établir une relation entre la teneur en Hase et le taux en éosinophiles du sang circulant.

Dans les états allergiques, le taux sanguin des granulocytes et éosinophiles est très variable, d'un sujet à l'autre, d'un jour à l'autre. Il peut varier du simple au double (10 à 20 %), et retomber du jour au lendemain à la normale sans cause apparente.

Pour TURNER, l'éosinophilie serait la conséquence, et non la cause, des états allergiques.

C'est ainsi qu'on constate une éosinophilie importante à la suite d'une helminthiase intestinale (51 %). Or il s'agissait d'éosinophiles morphologiquement normaux, donc ayant leur pouvoir histaminique intact.

Chaque échantillon a fait, dans l'expérience de PARROT et GABE (1945) l'objet d'un examen morphologique soigneux, et l'activité enzymatique a été déterminée.

La dose d'Hi dans la suspension leucocytaire a été de 3 à 4 microgrammes par cm^3 .

On constate, dans tous les résultats de ces expériences, qu'une éosinophilie importante est toujours accompagnée d'une activité histaminique sensiblement élevée.

Mais un point reste obscur : Peut-on imputer à l'éosinophilie l'hyperproduction d'Hase? C'est peu vraisemblable, puisque l'activité histaminolytique du sang disparaît au cours de la crise d'asthme proprement dite alors que le taux d'éosinophiles demeure toujours élevé.

On ne peut donc pas dire si l'accroissement du taux sanguin de l'Hase est corrélatif à l'accroissement du nombre des éosinophiles, ou si les deux phénomènes ne découlent pas d'une même cause, qui d'ailleurs nous échappe.

CONCLUSIONS

De nombreux syndromes, en clinique humaine, aussi bien qu'au cours des recherches expérimentales, révèlent dans le mécanisme de leur pathogénie l'importance du rôle de l'Hi.

Evident dans les manifestations allergiques, où le rôle de l'Hi est connu depuis longtemps, il se manifeste dans d'autres états morbides où son action est moins bien connue, mais certaine.

Il a fallu de longues recherches pour parvenir à connaître la teneur en Hi du sang et des tissus. Celle-ci varie assez sensiblement entre les individus normaux et les états pathologiques. Mais, dans chacun de ces groupes, les résultats observés en clinique concordent avec ceux de l'expérimentation.

Des différences existent également pour des milieux cependant assez voisins dans un même groupe. C'est ainsi que l'Hi est plus abondante dans le sang total que dans le plasma et plus abondante dans celui-ci que dans le sérum. Il est probable que ces nuances jouent un rôle dans les manifestations allergiques.

La distribution de l'Hi est aussi très irrégulière. Assez abondante dans les plaquettes et dans les leucocytes, on ne la rencontre pas dans les globules rouges. Sans doute on pourra de ce fait éclaircir dans l'avenir le mécanisme des rapports entre l'allergie et l'hématologie.

C'est ainsi que l'on a constaté que, pendant la période de gestation, le taux de l'Hi augmente progressivement. Mais on n'a pu encore préciser si, dans cet état, la source de l'Hi est

foetale ou placentaire. Cette dernière conception semble cependant la plus vraisemblable.

Les manifestations allergiques dans lesquelles le rôle de l'Hi semble le mieux démontré sont l'asthme et l'urticaire. Les aliments connus comme causes habituelles des accidents allergiques sont ceux qui contiennent le plus d'Hi. Tel est le cas du thon, où l'étude est rendue plus facile du fait que cet aliment provoque parfois des accidents collectifs.

L'Hi semble jouer aussi un rôle dans des manifestations telles que certains œdèmes qui, sans être d'essence aussi manifestement allergique que les précédents et qui relèvent d'un processus « salique », ont une réaction antigène-anticorps très marquée.

Quoi qu'il en soit, il existe dans tous ces cas un parallélisme entre l'action de l'antigène et la décharge histaminique.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DE GENNES

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- BELTETA (L.E.). — (*La Presse Méd.*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.)
- BOYER (J.), DEPIERRE, TISSIER et JACOB. — Intoxications histaminiques collectives par le thon. (*La Presse Méd.*, 30 mai 1956.)
- FELDBERG (W.) et LECOMTE (J.). — (*British. J. Pharmacol.*, 1955, 9, 197.)
- GUNZMAN (R.) et SERAIN (H.). — (*La Presse Méd.*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.)
- HALPERN (B.N.). — Chimie des substances histamino-libératives. (*II^e Congrès Int. d'Allergologie*, Rio-de-Janeiro, novembre 1955.)
- HERXHEIMER (H.). — (*British Med. Journ.*, 1949, 2, 901.)
- HINDERBRO (H.). — Rôle physiologique et pathologique de l'Hi. (*Revue de Pathol. Générale et Comparée*, 1956, p. 489.)
- LECOMTE (J.). — Rôle de l'Hi dans le déterminisme de certaines maladies allergiques de l'homme. (*La Presse Médicale*, 2 mars 1957.)
— (*Revue Belge de Pathologie*, 1956, supplément n° 11.)
- LEGROUX (R.), LEVADITI, BOUDIN et BOVET. — Intoxications histaminiques par le thon. (*La Presse Méd.*, 24 août 1946.)
- MONSATILIC (H.). — (*La Presse Méd.*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.)
- PARROT (J.L.L.). — (*Thèse de Médecine*, Paris, Ed. Baillière, 1938.)
- PARROT (J.L.L.) et GABE (M.). — (*C. R. Société de Biologie*, 1945, 139, p. 965.)
- RICH (A.). — (*C. R. I^{er} Congrès Intern. Allergie*, Zurich, 1951, in-8°. Kayer, éd., Bâle, 1952, p. 1.)
- ROCHA E SILVA (M.). — (*La Presse Méd.*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.)
- SCHAYER (W.) (U.S.A.). — Rôle de l'Hi dans les états allergiques. (*II^e Congrès Intern. d'Allergologie*, Rio-de-Janeiro, 6-12 nov. 1955.)
- SERAFINI (U.). — (*Gazz. Intern. Med. Chirurg.*, 1951, 45, 341.)
- ZELLER (E.A.). — (*La Presse Médicale*, 28 mars 1956, n° 25, p. 596.)
- Van VEEN et LATUASAN. — Fish poisoning caused by Hi in Indonesia. (*Documenta Neerland et Indonesia*, mars 1930.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS..	11
CHAPITRE I. — Action physiologique de l'histamine .	12
CHAPITRE II. — Les propriétés de l'histaminase ..	22
CHAPITRE III. — Etude comparée de l'histamine et de l'histaminase ..	26
CHAPITRE IV. — Le cas de la grossesse ..	31
CHAPITRE V. — Allergie et éosinophilie ..	34
CONCLUSIONS ..	39
BIBLIOGRAPHIE ..	41

